

4.412 Zeichen
Abdruck honorarfrei
Beleg wird erbeten

[-> English
translation](#)

Von li.: Prof. Dr. Paul Rösch, Dr. Kristian Schweimer und Dr. Stefan Knauer im Nordbayerischen Zentrum für hochauflösende NMR-Spektroskopie, das im *Forschungszentrum für Bio-Makromoleküle (BIOmac)* der Universität Bayreuth angesiedelt ist.

Strukturbiologie: Konformationswechsel bewirkt Multifunktionalität bei der Genexpression

Eine internationale Forschungsgruppe um Prof. Paul Rösch am *Forschungszentrum Bio-Makromoleküle* der Universität Bayreuth berichtet in der aktuellen Ausgabe der renommierten Zeitschrift *Cell* über eine überraschende Entdeckung im Grenzgebiet zwischen Bakteriengenetik und Strukturbiologie. Das bakterielle Protein RfaH kann zwei völlig verschiedene räumliche Strukturen annehmen. Die carboxyterminale Domäne geht unter dem Einfluss externer Faktoren von einer komplett α -helikalen Struktur in eine β -Faltblatt-Struktur über. Dieser drastische Konformationswechsel ermöglicht die Steuerung der Genexpression und der Proteintranslation durch RfaH.

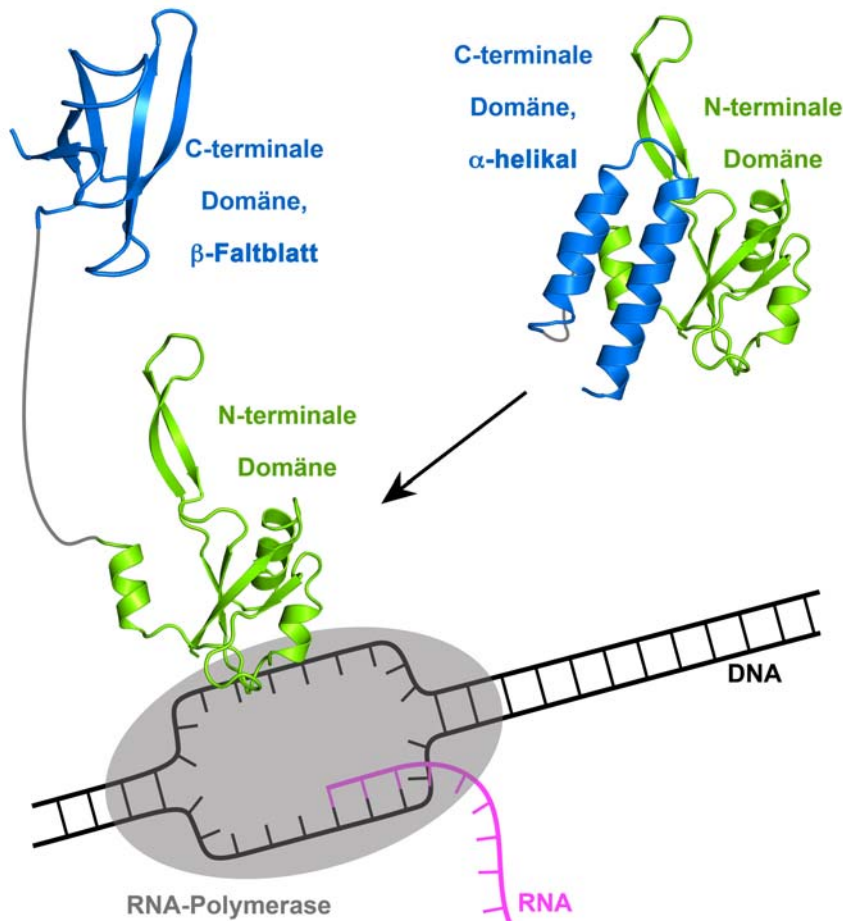


Magnetische Kernresonanzspektroskopie zeigt den außergewöhnlichen Strukturwechsel eines Proteins

Proteine, molekulare Bausteine des Lebens, bestehen aus einer Kette von Aminosäuren. Diese Kette bildet in der Regel eine einzige räumliche Struktur aus, die durch die Abfolge der Aminosäuren vorgegeben ist. Nur in dieser gefalteten Form können die meisten Proteine spezifische Funktionen in Organismen wahrnehmen. Die traditionelle wissenschaftliche Sichtweise ist hierbei, dass ein bestimmtes Protein in einer definierten Umgebung nur eine einzige räumliche Struktur annehmen und nur mit dieser seine Aufgaben erfüllen kann.

Neueste Ergebnisse aus dem *Forschungszentrum Bio-Makromoleküle* der Universität Bayreuth zeigen, dass diese lange Zeit vorherrschende Meinung modifiziert werden muss. In einer internationalen Kooperation unter der Leitung von Prof. Paul Rösch wurde das Protein RfaH aus *E.coli*-Bakterien untersucht. Wie unter Anwendung der magnetischen Kernresonanzspektroskopie (NMR) gezeigt werden konnte, kann das bakterielle Protein RfaH zwei völlig unterschiedliche räumliche Strukturen annehmen. Diese erfüllen, wie bakteriengenetische Untersuchungen ergeben haben, völlig unterschiedliche Funktionen.

RfaH besteht aus zwei charakteristischen molekularen Einheiten, einer aminoterminalen Domäne (N-terminal domain; NTD) und einer carboxy-terminalen Domäne (C-terminal domain; CTD), die flexibel verbunden sind. Die beiden Domänen liegen dabei räumlich aneinander. Die CTD besteht ausschließlich aus zwei α -Helices (schraubenartigen Strukturen), die ähnlich einer Haarnadel angeordnet sind und die Bindung der NTD an die RNA-Polymerase blockieren. Die Bindung der NTD an ein bestimmtes Stück DNA führt zu einer räumlichen Trennung der Domänen. Dies hat wiederum zur Folge, dass die Faltung der CTD sich komplett ändert: von der α -helikalen Haarnadelstruktur in eine Struktur, die nicht die geringste Ähnlichkeit mit der Ausgangsstruktur besitzt (β -Faltblatt-Struktur). Die neue Struktur ermöglicht die Bindung der CTD an das Protein S10.



In der geschlossenen Form des Proteins RfaH (rechts) liegen die C-terminale Domäne (CTD, blau) und die N-terminale Domäne (NTD, grün) eng beeinander. Die α -helikale CTD verdeckt den Teil der NTD, der an die RNA-Polymerase bindet. Die Bindung an ein spezifisches DNA-Stück führt dazu, dass die Domänen räumlich getrennt werden (links) und die CTD ihre Struktur komplett ändert. Jetzt kann die NTD an die RNA-Polymerase und die CTD an das ribosomale Protein S10 binden. RfaH wird somit zu einem regulierenden Faktor bei der Umschreibung von DNA in RNA.

„Nie zuvor ist an Proteinen ein solcher kompletter Strukturwechsel beobachtet worden“, berichtet Prof. Paul Rösch. „Dieser Befund ist vor allem deshalb so spektakulär, weil es parallel dazu gelungen ist, die Folgen dieses Strukturwechsels für zentrale zelluläre Prozesse in Bakterien aufzudecken.“ Infolge seiner Wandlungsfähigkeit ist das bakterielle RfaH nämlich in der Lage, die Übersetzung des bakteriellen Erbgutes in Proteine, also die Genexpression, zu steuern.



Steuerungsfunktionen der Domänen bei der Genexpression

Die Genexpression beginnt mit der Umschreibung der in der DNA enthaltenen Erbinformation in RNA (Transkription). Die molekulare Maschine, die diese Funktion übernimmt, ist die RNA-Polymerase. Auf die Transkription folgt die Herstellung neuer Proteine auf der Grundlage der RNA (Translation) an einem weiteren Zellbestandteil, dem Ribosom.

Aufgrund seiner Fähigkeit zum Strukturwechsel ist das Protein RfaH an beiden Prozessen beteiligt. Nach der Domärentrennung bindet die NTD des Proteins an die RNA-Polymerase, während die nunmehr umgefaltete CTD an das Ribosom bindet. Diese Bindung wird durch einen Bestandteil des Ribosoms, das Protein S10, vermittelt. Sobald die spektakuläre Strukturänderung des RfaH-Moleküls vollzogen ist, koppelt RfaH Transkription und Translation, indem es die beiden Hauptakteure – die RNA-Polymerase und das Ribosom – physisch verbindet. Die Möglichkeit der regulierten Domärentrennung und der damit verbundenen kompletten Umfaltung der CTD erklärt die zentrale Rolle des Proteins RfaH in der Steuerung der bakteriellen Genexpression auf strukturebiologisch-molekularer Ebene.

Die Partner-Proteine RfaH und NusG

Weshalb aber nimmt RfaH zunächst überhaupt eine nicht funktionale Struktur an? Hinweise hierfür lieferten Untersuchungen am Protein NusG, das ebenfalls aus einer NTD und einer CTD besteht. Bei NusG sind diese beiden Domänen aber immer räumlich getrennt; die CTD liegt immer in der β -Faltblatt-Struktur vor. Auch bei NusG bindet die NTD an die RNA-Polymerase und die CTD *via* Protein S10 an das Ribosom. NusG ist allerdings ein Protein, das generell an der bakteriellen Genexpression beteiligt ist – im Gegensatz zu RfaH, das diese Rolle nur in sehr speziellen Fällen spielt. Damit sich NusG und RfaH bei dieser Aufgabe nicht behindern, verdeckt die CTD von RfaH mit ihrer länglichen α -Helix-Struktur exakt denjenigen Abschnitt der NTD, der das Anheften an die RNA-Polymerase ermöglicht. Die CTD selbst kann in ihrer α -helikalen Struktur



nicht an das Ribosom binden, und somit ist RfaH in beiden Funktionen blockiert. Die Aktivierung von RfaH erfolgt dann über Domärentrennung und Umfaltung der CTD in die β -Faltblatt-Struktur – erst dann können beide Domänen den Kontakt mit ihren Partnern herstellen.

Internationale Kooperation

Die in *Cell* veröffentlichten Forschungsergebnisse sind aus einer mehrjährigen transatlantischen Kooperation hervorgegangen. Das von Professor Paul Rösch geleitete *Forschungszentrum für Bio-Makromoleküle* an der Universität Bayreuth hat dabei eng zusammengearbeitet mit Biochemikern, Bakteriologen und Mikrobiologen an der Ohio State University und an der University of Wisconsin. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) in Deutschland und die National Institutes of Health (NIH) in den USA haben die Forschungsarbeiten gefördert.

Ausblick

„Gemeinsam haben wir ein Beispiel dafür entdeckt, wie ein Protein seine Faltung grundlegend ändern und dadurch unterschiedliche Funktionen übernehmen kann“, meint Professor Paul Rösch. „Dieses Prinzip, Proteine durch Strukturänderung multifunktional zu machen, ist so frappierend einfach, dass die Vermutung nahe liegt, dass wir bei anderen molekularen Prozessen auf ähnliche Zusammenhänge stoßen werden.“

Veröffentlichung

Burmann et al., An α Helix to β Barrel Domain Switch Transforms the Transcription Factor RfaH into a Translation Factor,
Cell (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.042>

Svetlov and Nudler, Unfolding the Bridge between Transcription and Translation,
Cell (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2012.06.025>



Burmann et al., A NusE:NusG complex links transcription and translation.
Science. 2010 328:501-4.

Video

Ein erläuterndes Video ist unter <http://www.cell.com> zu finden.

Ansprechpartner

Prof. Dr. Paul Rösch
Forschungszentrum für Bio-Makromoleküle
Universität Bayreuth
95440 Bayreuth
Tel. +49 (0)921 55-3540
E-Mail: roesch@unibt.de

Redaktion:

Christian Wißler M.A.
Stabsstelle Presse, Marketing und Kommunikation
Universität Bayreuth
D-95440 Bayreuth
Tel.: 0921 / 55-5356 / Fax: 0921 / 55-5325
E-Mail: mediendienst-forschung@uni-bayreuth.de

Foto, S. 1:

Chr Wißler; zur Veröffentlichung frei.

Grafik, S. 3:

Dr. Stefan Knauer, Universität Bayreuth;
nur mit Autorangabe zur Veröffentlichung frei.

In hoher Auflösung zum Download:
www.uni-bayreuth.de/presse/images/2012/243